

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006564

International filing date: 29 March 2005 (29.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-276282
Filing date: 24 September 2004 (24.09.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 16 June 2005 (16.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 9 月 2 4 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 2 7 6 2 8 2

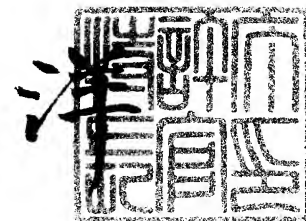
パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 2 7 6 2 8 2
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): シチズン時計株式会社

2 0 0 5 年 6 月 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



| | |
|-----------|------------------------------------|
| 【書類名】 | 特許願 |
| 【整理番号】 | P30383 |
| 【提出日】 | 平成16年 9月24日 |
| 【あて先】 | 特許庁長官 小川 洋 殿 |
| 【国際特許分類】 | G01B 11/00 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 東京都西東京市田無町六丁目1番12号 シチズン時計株式会社 内 |
| 【氏名】 | 杉浦 美晴 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 東京都西東京市田無町六丁目1番12号 シチズン時計株式会社 内 |
| 【氏名】 | 矢野 敬和 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 東京都西東京市田無町六丁目1番12号 シチズン時計株式会社 内 |
| 【氏名】 | 松本 健志 |
| 【発明者】 | |
| 【住所又は居所】 | 東京都西東京市田無町六丁目1番12号 シチズン時計株式会社 内 |
| 【氏名】 | 福田 匡広 |
| 【特許出願人】 | |
| 【識別番号】 | 000001960 |
| 【氏名又は名称】 | シチズン時計株式会社 |
| 【代表者】 | 梅原 誠 |
| 【電話番号】 | 0424-68-4748 |
| 【手数料の表示】 | |
| 【予納台帳番号】 | 003517 |
| 【納付金額】 | 16,000円 |
| 【提出物件の目録】 | |
| 【物件名】 | 特許請求の範囲 1 |
| 【物件名】 | 明細書 1 |
| 【物件名】 | 図面 1 |
| 【物件名】 | 要約書 1 |

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

旋光性を利用して試料中に含まれる旋光性物質の濃度を測定する濃度測定装置であって、前記試料中の測定対象物質の旋光度測定を妨げる妨害物質をイオン交換樹脂によって除去する手段を有し、該イオン交換樹脂を通過した試料の旋光度を連続的に監視する監視手段を備えた濃度測定装置。

【請求項 2】

前記監視手段によって監視される旋光度が一定の状態になったことを感知する感知手段を有し、監視される旋光度が定常状態になったことを前記感知手段が感知してから前記試料中の測定対象物質の濃度を測定することを特徴とする請求項 1 に記載の濃度測定装置。

【請求項 3】

前記監視手段によって監視される旋光度からイオン交換樹脂の交換能が飽和していることを前記感知手段が感知することを特徴とする請求項 2 に記載の濃度測定装置。

【請求項 4】

イオン交換樹脂の交換能が飽和していることを前記感知手段が感知したのちに、監視される旋光度が定常状態になったことを前記感知手段が感知してから前記試料中に含まれる旋光性物質の濃度を測定することを特徴とする請求項 2 または請求項 3 に記載の濃度測定装置。

【請求項 5】

前記試料は尿であり、前記測定対象物質が尿糖であることを特徴とする請求項 1 から請求項 4 のいずれか一項に記載の濃度測定装置。

【請求項 6】

前記イオン交換樹脂が陰イオン交換樹脂、混床イオン交換樹脂または陽イオン交換樹脂と陰イオン交換樹脂とを連結させたものであることを特徴とする請求項 1 から請求項 5 のいずれか一項に記載の濃度測定装置。

【請求項 7】

前記監視手段により、測定に必要な試料の量をフィードバック制御によって管理することを特徴とする請求項 1 から請求項 6 のいずれか一項に記載の濃度測定装置。

【請求項 8】

前記監視手段により、前記イオン交換樹脂の再生に必要な再生剤の量をフィードバック制御によって管理することを特徴とする請求項 1 から請求項 7 のいずれか一項に記載の濃度測定装置。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 濃度測定装置

【技術分野】

【0001】

本発明は旋光性を利用した旋光性物質の濃度測定装置に関し、特に、イオン交換樹脂で前処理された試料中の旋光性物質の濃度を、高精度に測定する技術に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来、尿糖測定は試験紙法や酵素電極法のような化学反応による検出方法が広く用いられている。しかし、試験紙を用いる手法では尿を扱わなければならない煩わしさが伴う。また、GOD固定化酵素電極法などの酵素法は電極を試料に接触させる必要があり、装置の一部の交換、緩衝液の追加などの処置を行う必要があり、一定期間毎のメンテナンスを必要とする。

【0003】

一方、旋光度等光学的手法に基づいた尿糖測定は、直接試料に触れることなく測定することが可能であるため、特にメンテナンス等を必要とせず、長い期間において測定が可能である。また旋光度などを用いる光学的な方式では測定に際して被験者が尿に触れる危険性もなく、無自覚で測定可能という利点もある。

【0004】

旋光角より試料中の旋光性物質の濃度を求める方法の原理は式1に基づく。

$$\theta(\lambda) = \alpha(\lambda) \cdot c \cdot L \quad (\text{式1})$$

ここで、 $\theta(\lambda)$ は光線の波長を λ としたときの旋光角、 $\alpha(\lambda)$ は光線の波長を λ としたときの旋光性物質の比旋光度、 c は試料中における旋光性物質の濃度、 L は試料の光路長である。式1において、比旋光度 $\alpha(\lambda)$ は旋光性物質固有の係数であり、光線の波長 λ や温度によって変化する値ではあるが、濃度測定前に既知の値である。また、試料の光路長 L も同様に濃度測定前に既知の値であるため、試料に光線を入射したときの旋光角 $\theta(\lambda)$ を測定することにより、旋光性物質の濃度 c を求めることが出来る。

【0005】

また、旋光角は、直線偏光を試料に入射させ、試料を通過した光線を検光子へ入射させ、検光子を通過した光線をフォトダイオードなどの受光素子に入射し、光電変換することによって得られた信号を用いて求める。すなわち、偏光子の透過軸に対する検光子の透過軸の傾きを ϕ とし、試料による旋光角を β とすると、受光素子で受光する光強度 I は、

$$I = T \times I_0 \cos^2(\phi - \beta) \quad (\text{式2})$$

となる。

【0006】

ここで、 T は試料、偏光子、及び検光子の反射や吸収による減衰すべてを考慮した透過率、 I_0 は入射角の強度を表す。式2より分かる様に、光強度 I は ϕ が変化することによって変化し、回転角度 π (rad) 毎に極小点が得られる。よって、偏光子の透過軸に対する検光子の透過軸の傾き ϕ を変化させた時の光強度 I を測定することによって試料による旋光角 β を求めることができる。

【0007】

ここで、偏光子の透過軸に対する検光子の透過軸の傾き ϕ を変化させる方法としては、第一に偏光子を回転させる方法が考えられるが、この方法では機械的動作が必要となってしまうため、装置としては比較的大型になるという課題があった。そこで旋光角変調素子としてファラデー素子（例えば、特許文献1参照。）や液晶素子を用いて電氣的に偏光面を変調する方法が挙げられる。

【0008】

直線光を旋光させるために液晶素子を使用することについては、液晶素子と $\lambda/4$ 板を組み合わせたセナームント旋光器があり、発展系としては可変電圧印加可能な3つの液晶素子を光照射方向に対して直列に配置させ、より自由度の高い光変調が可能になる装置の

発明がある（例えば特許文献１参照。）。また、液晶素子の旋光性を用いた濃度測定装置としては、従来の機械的な動作部がないことを特徴としている発明がある。（例えば特許文献２参照。）。さらなる発展系として、液晶素子による位相変調を周期的に行うことでより高精度で安定した測定が可能な発明もある（例えば特許文献３参照。）。

【０００９】

【特許文献１】特開平９－１４５６０５号公報（図１）

【特許文献２】特開平７－２１８８８９号公報（図３）

【特許文献３】特開２００２－２７７３８７号公報（図３）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

上記の方法により旋光角測定より濃度を求めることは可能である。しかし、実際の測定試料は所望の旋光性物質以外の旋光性物質が混在することが多い。例えば、尿糖測定の場合は、尿中には旋光性を有する複数のアミノ酸が排泄される。また、サプリメントの摂取などにより基準値以上のアスコルビン酸が排泄されることもある。そこで、尿糖以外の旋光性物質を除去する必要がある。アミノ酸が両極性であることとアスコルビン酸が尿中 pH 5～7 では陰イオン状態であることより、イオン交換樹脂による尿糖以外の旋光性物質の除去は有効であると考えられる。しかし通常、イオン交換樹脂は純水などの保存液により湿潤状態にされている。そのため、所望の旋光性物質以外の旋光性物質除去のために測定試料をイオン交換樹脂に通した際に、保存液が測定試料に混入し、測定試料を希釈してしまい精度低下の問題を招く。

【００１１】

そこで本発明は上記の課題を解決し、試料の前処理のためにイオン交換樹脂が備え付けられた、より高精度な濃度測定装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

前述した課題を解決するために、本発明による濃度測定装置は、試料中の測定対象物質の旋光度測定を妨げる妨害物質をイオン交換樹脂によって除去する手段を有し、イオン交換樹脂を通過した試料の旋光度を連続的に監視する監視手段を備えられていることを特徴とする。

【００１３】

また、監視手段によって監視される旋光度が一定の状態になったことを感知する感知手段を有し、監視される旋光度が定常状態になったことを感知手段が感知してから試料中の測定対象物質の濃度を測定することが好ましい。

【００１４】

また、監視手段によって監視される旋光度からイオン交換樹脂の交換能が飽和していることを感知手段が感知することが好ましい。

【００１５】

また、イオン交換樹脂の交換能が飽和していることを感知手段が感知したのちに、監視される旋光度が定常状態になったことを感知手段が感知してから試料中に含まれる旋光性物質の濃度を測定することが好ましい。

【００１６】

また、本発明の濃度測定装置における試料は尿であり、測定対象物質が尿糖である場合により有用である。

【００１７】

また、イオン交換樹脂が陰イオン交換樹脂、混床イオン交換樹脂または陽イオン交換樹脂と陰イオン交換樹脂とを連結させたものであることが好ましい。

【００１８】

また、監視手段により、測定に必要な試料量をフィードバック制御によって管理することが好ましい。

【0019】

また、本発明の濃度測定装置における連続測定により、イオン交換樹脂の再生終了をフィードバック制御によって管理することが好ましい。

【0020】

(作用)

尿の旋光度を測定することにより尿糖値を測定する濃度測定装置において、尿糖以外の旋光性物質の除去にイオン交換樹脂は有用である。しかし、イオン交換樹脂を湿潤させている保存液によって試料である尿が希釈されることを原因とする精度低下を防ぐ必要がある。そこで、イオン交換樹脂を通過した試料の旋光度を連続的に監視する監視手段を備え付けることで常に旋光度変化を監視し、定常状態の旋光度を感知した後に濃度測定を行うことにより、高精度の尿糖濃度測定が可能となる。

【発明の効果】

【0021】

以上の説明のように、本発明の濃度測定装置においては、下記に記載する効果を有する。

【0022】

イオン交換樹脂を備え、旋光度監視手段及び感知手段を付加することにより、精度良く濃度測定ができる。

【0023】

また、連続的監視手段及び旋光度測定により、試料のイオン交換前の旋光度も測定できるため、イオン交換後の旋光度からイオン交換前の旋光度を減算することで、尿糖以外の旋光性物質の旋光度測定を行うことも可能となる。

【0024】

また、連続的な監視手段によって、測定に必要な試料量の制御管理を行うことが可能となる。

【0025】

また、連続的な監視手段によって、イオン交換樹脂の再生終了を制御管理することが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

以下、図面を用いて本発明の濃度測定装置の最適な実施形態を説明する。

【0027】

(第一の実施形態)

まず、図1は本発明の実施形態の例である。例えばレーザーダイオードなどの光源1より出射された光線をコリメートレンズ2に入射する。コリメートレンズ2によって平行光となった光線を次に偏光素子3に入射する。偏光素子3によって光線は垂直方向から45°傾斜した方向に振動する直線偏光になる。次に液晶素子4により水平方向もしくは垂直方向の偏光成分が位相変調される。液晶素子4は、水平方向もしくは垂直方向に液晶分子長軸が揃ったホモジニアス配向の液晶素子であり、電圧印加により液晶分子が立ち、分子長軸方向の屈折率が変化し、位相変調を行うことができる。

ここで、液晶素子4により一方の偏光成分のみに位相変調を加えると、直交する偏光成分同士で干渉させることになる。

【0028】

次に、透過光はハーフミラー5により反射光11と直進光12に分岐され、直進光12は、水平軸と垂直軸が45°傾斜したλ/4波長板6に入射し、水平・垂直方向の振動成分をそれぞれ反対方向に回転する円偏光成分に変換することができる。さらに、直進光12は試料を保持した試料セル7に入射し、試料の旋光度に伴った右回り円偏光と左回り円偏光で±θの位相差が与えられる。さらにλ/4波長板6と光軸が一致もしくは直交するλ/4波長板8を透過し、左右回りの円偏光が、それぞれ水平もしくは垂直方向に直交する偏光成分に変換される。

【0029】

水平もしくは垂直方向から45°傾斜した偏光素子9を透過することにより、上述の直交する偏光成分間の干渉信号が得られ、一方の光速が位相変調されているためビート信号が得られ、フォトダイオードなどの受光素子10により電気信号に変換される。受光素子14より得られるビート信号は、試料の旋光度の影響は受けておらず、受光素子10、14の信号間により検出される位相差により、試料の旋光度を求めることができる。

【0030】

受光素子10、14で得られた信号は、配線26、27を通りコントローラー23に伝達される。その信号をもとにコントローラー23にて、旋光度が求められる。また、信号を常に受信することで、旋光度を連続的に監視することが可能となる。コントローラー23によって、旋光度が定常状態になったことを感知し、その得られた旋光度値と、試料中の光路長、及び、所望の旋光性物質の比旋光度値から、濃度が計算され、表示装置24に表示される。また、コントローラー23は、受光素子14から得られた情報をもとに、配線25を伝わり液晶素子4を駆動する機能も有する。

【0031】

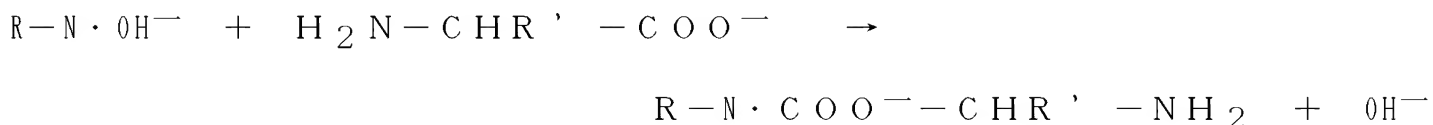
試料は採取部15より、試料用バルブ16、イオン交換樹脂17を備えた試料用パイプ18を通り、試料セル7に入る。試料セル7には、二種類の廃液用パイプが付いており、廃液用パイプ21は、セル下部にある。試料をセルに保持させ、測定する際にはバルブを閉じ、測定終了後はバルブを開いて試料を排出する。もう一方の廃液用パイプ22はセル横部にあり、測定する際にもバルブは開いている。それ故、セルの中に一定量の試料しか保持できず、常に採取部15から、イオン交換樹脂17を通ったばかりの新しい試料がセルに流れ込み続ける。

【0032】

また、再生剤バルブ19を備えた再生剤パイプ20は、イオン交換樹脂の再生を行うために必要な機構である。

【0033】

ここで、試料を尿とし、尿糖濃度測定を行うことを考える。除去対象物質が陰イオン型のアミノ酸($\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}-\text{COO}^-$)であり、強塩基性陰イオン交換樹脂で除去する場合の化学式は以下の通りである。



ここで $\text{R}-\text{N} \cdot \text{OH}^-$ は強塩基性陰イオン交換樹脂を示し、 R' はアミノ酸特有の有機分子を示す。

【0034】

尿糖の旋光度を連続的に監視した場合、経過時間 t に伴う旋光度値の変化を図2に示す。初めは、イオン交換樹脂を満たしていた保存液が、試料セルに入るため旋光度値はほぼ0となる。しかし、徐々に保存液の影響も小さくなり、定常状態となる。この時の旋光度 $Q1$ は、尿糖以外の旋光性成分がイオン交換樹脂によって除去された値、つまり尿糖の旋光度である。定常状態が確認された直後に、この旋光度値を感知し、濃度を算出すれば、より精度の高い値を求めることが可能である。

【0035】

$Q1$ を感知した後さらに旋光度の監視を続けていくと、旋光度値に大きな変化がみられ始める。これは、イオン交換樹脂の交換能が徐々に飽和していくため、イオン交換樹脂にアミノ酸等のイオンが吸着しなくなっていく、旋光度値に影響を与える。そして、再び定常状態となる。この時の旋光度 $Q2$ は、イオン交換樹脂の交換能が飽和状態になった後の尿の旋光度、つまり、イオン交換樹脂に通す前の尿の旋光度と同様であるといえる。よって、以下の式より、アミノ酸、アスコルビン酸等の旋光度も測定可能である。

[旋光度Q2（尿の旋光度）]=[旋光度Q1（尿糖の旋光度）]+[尿糖以外の旋光性物質（アミノ酸、アスコルビン酸等）の旋光度]

また、尿中に含まれるアミノ酸は1種類ではなく、その性質も割合も異なる。しかし、個人のアミノ酸の尿中への排泄量の比率は、ほぼ一定であり、それぞれの比旋光度も既知であるため、尿中のアミノ酸全体としての比旋光度を仮定すれば、上記式より求めた旋光度よりアミノ酸の濃度も知ることができる。

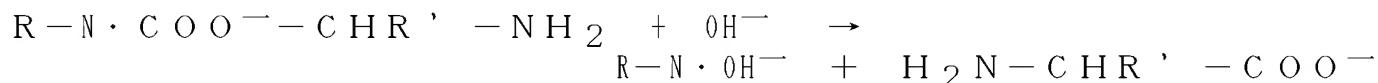
【0036】

（第二の実施形態）

次に第二の実施形態について図3を用いて説明する。旋光度を測定する系に関しては第一の実施形態と同様のものとする。コントローラ23で、濃度測定が終わると、その情報が配線28を通して試料用バルブ16に伝達される。試料を通すために開いていた試料用バルブ16はこの信号により、バルブを閉じる。このフィードバック制御機能により、測定に必要な試料量を制御管理することが可能である。

【0037】

イオン交換樹脂は交換能が飽和した後、再度使用可能な状態にするために、再生する必要がある。アミノ酸が吸着し、交換能が飽和状態となった強塩基性陰イオン交換樹脂を再生する場合の化学式は以下の通りである。この場合の再生剤としては、アルカリイオン水や、水酸化ナトリウムなどが考えられる。



ここで $\text{R}-\text{N} \cdot \text{OH}^-$ は強塩基性陰イオン交換樹脂を示し、 R' はアミノ酸特有の有機分子を示す。

【0038】

旋光度を監視しながら、再生剤を再生剤パイプ20に通しイオン交換樹脂に吸着していたアミノ酸等のイオンを徐々に溶出させる。アミノ酸が溶出して来るうちは、イオン交換樹脂がまだ、交換能を完全に取り戻していないことを意味する。また、その溶出溶液はアミノ酸を含んでいるため幾らかの旋光度を持っている。旋光度が0になった時、それは、アミノ酸が溶出していないことを意味し、イオン交換樹脂が交換能を取り戻し、再生が終了したことを示す。コントローラ23で、再生終了を確認すると、その情報が配線29を通して再生剤バルブ19に伝達される。再生剤を通すために開いていた再生剤バルブ19はこの信号により、バルブを閉じる。このフィードバック制御機能により、測定に必要な再生剤量を制御管理することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】本発明の第一の実施形態における濃度測定装置の構成を示す概略図である。

【図2】本発明の濃度測定装置の実施形態における経過時間と旋光度との関係を示す図である。

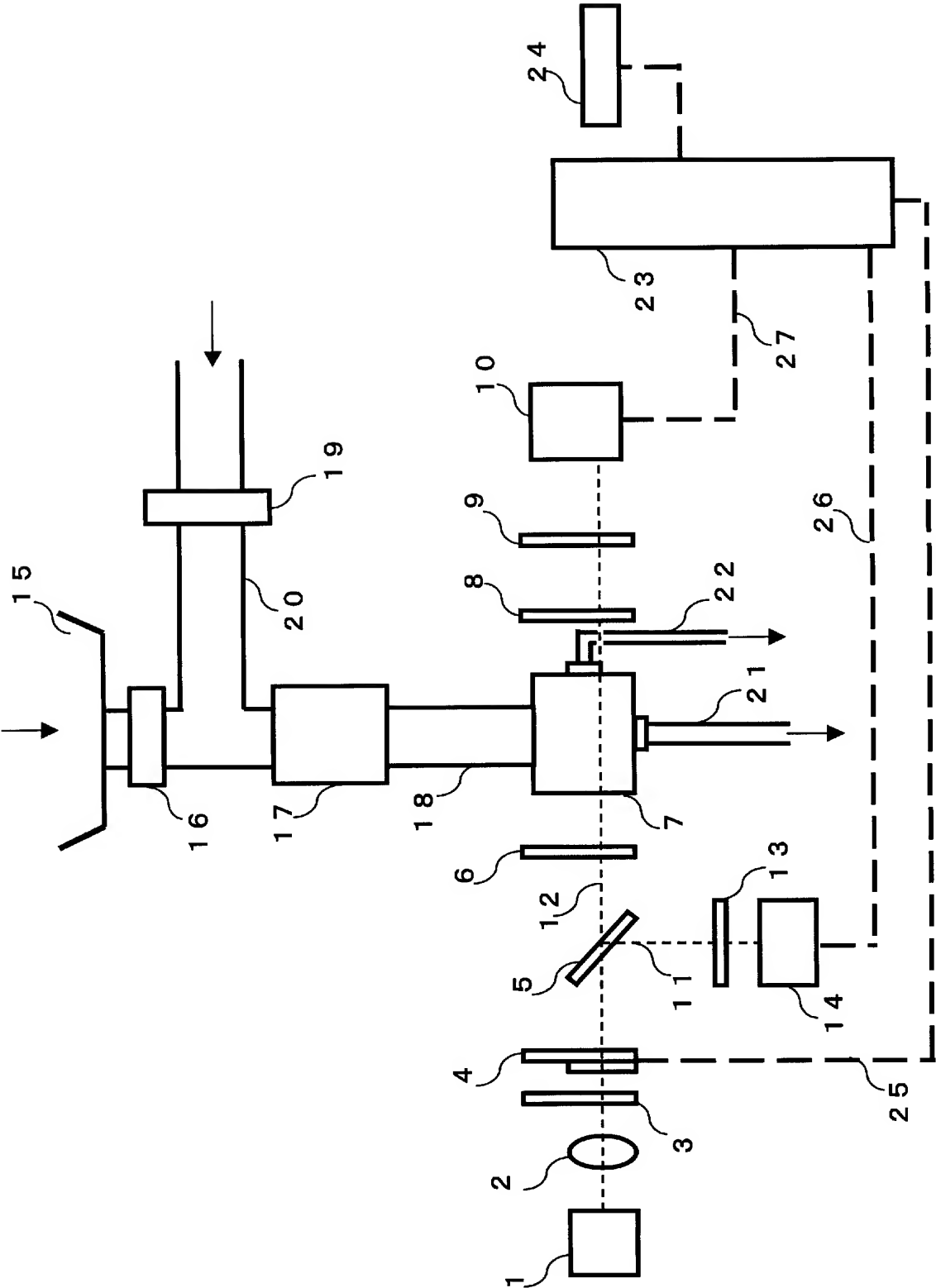
【図3】本発明の第二の実施形態における濃度測定装置の構成を示す概略図である。

【符号の説明】

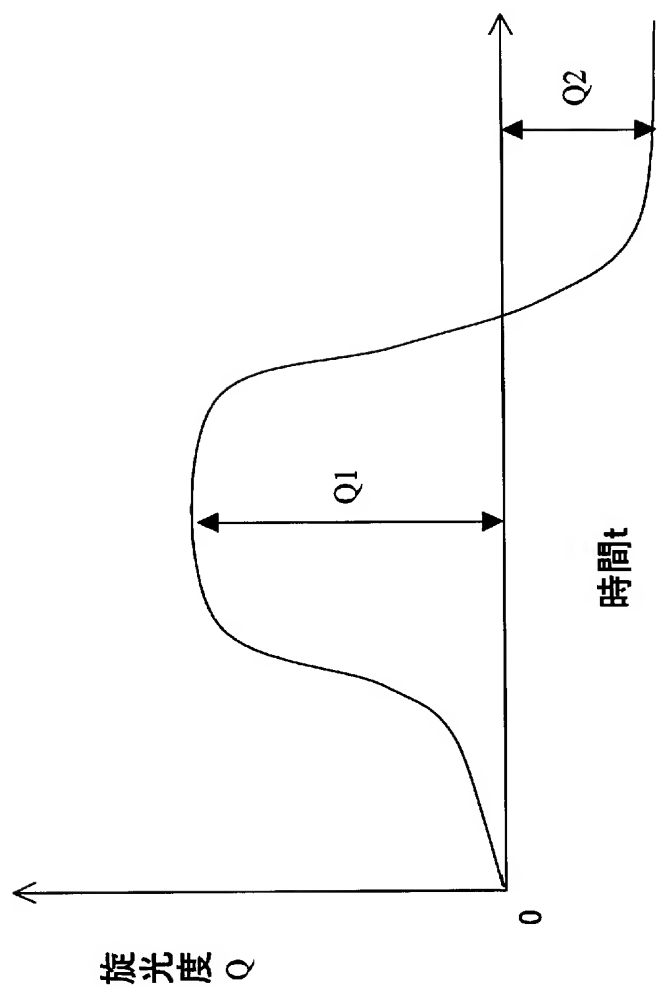
【0040】

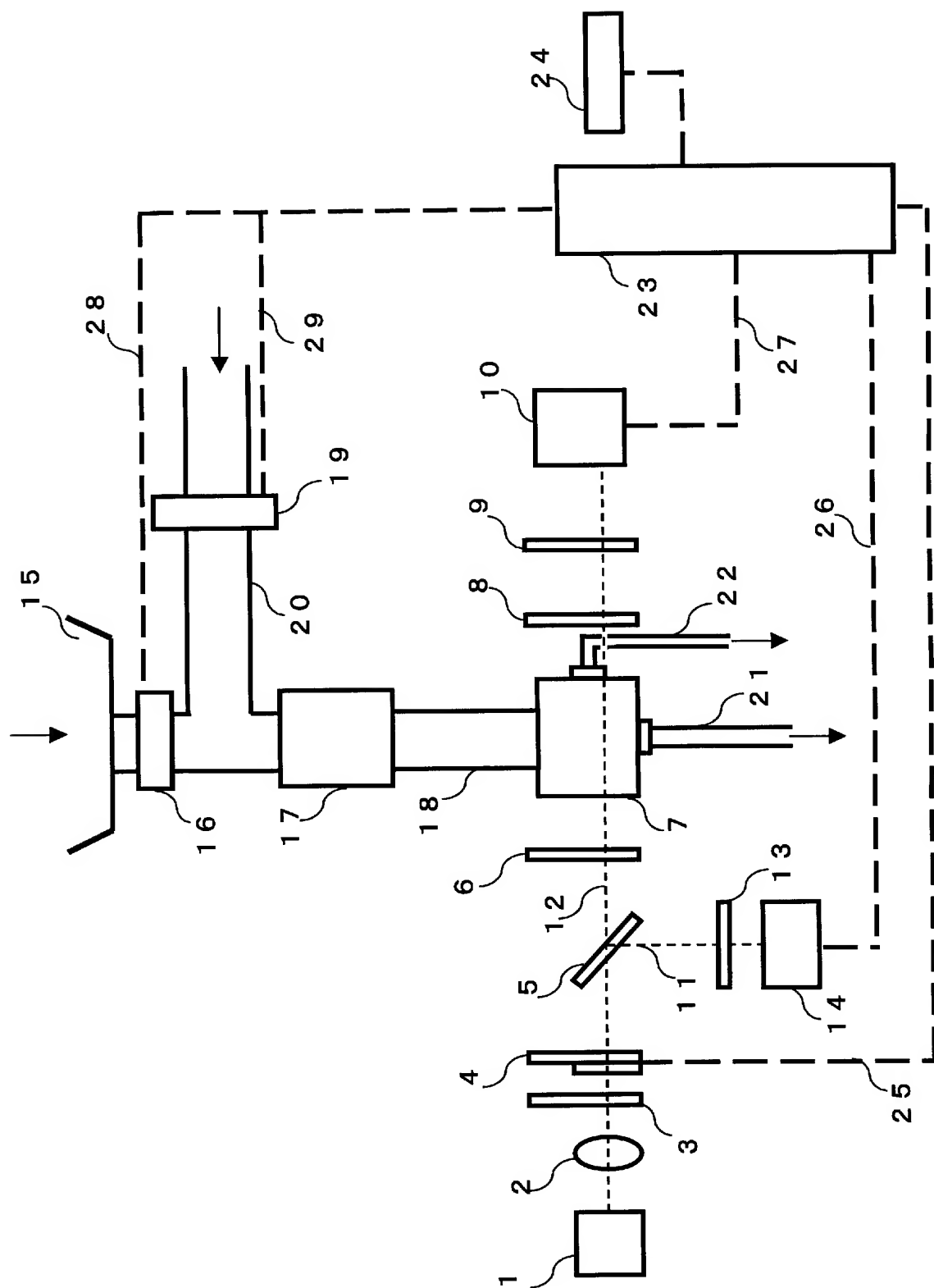
- 1 光源
- 2 コリメートレンズ
- 3 偏光素子
- 4 液晶素子
- 5 ハーフミラー
- 6 $\lambda/4$ 波長板
- 7 試料セル
- 8 $\lambda/4$ 波長板

9 偏光素子
1 0 受光素子
1 1 反射光
1 2 直進光
1 3 偏光素子
1 4 受光素子
1 5 採取部
1 6 試料用バルブ
1 7 イオン交換樹脂
1 8 試料用パイプ
1 9 再生剤バルブ
2 0 再生剤パイプ
2 1 廃液用パイプ
2 2 廃液用パイプ
2 3 コントローラー
2 4 表示装置
2 5 配線
2 6 配線
2 7 配線
2 8 配線
2 9 配線



【 図 2 】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 旋光性を利用した尿中のグルコース濃度測定に於いて、グルコース以外の旋光性成分であるアミノ酸、アスコルビン酸は阻害物質であり、除去が必要である。そこでイオン交換樹脂を用いた除去方法が考えられるが、イオン交換樹脂の保存液の混入により測定精度が低下する恐れがある。

【解決手段】 試料の旋光度値から試料濃度を測定する濃度測定装置に、連続的に旋光度を監視し続ける手段を付加することで旋光度の変動を常に検知する。定常状態になったのを確認した値を用いて、濃度測定演算を行うため、高精度のグルコース濃度測定が可能となる。

【選択図】 図 2

出願人履歴

0 0 0 0 0 1 9 6 0

20010301

住所変更

5 0 2 3 4 2 2 4 4

東京都西東京市田無町六丁目1番12号

シチズン時計株式会社